Aus der Kinderklinik B
der Universität Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. med. E. Schmidt

Über das Verhalten der N-Acetylneuraminsäure im Serum bei Neugeborenen und Säuglingen, Frühgeborenen und pränatal dystrophen Kindern unter Berücksichtigung der septischen Infektionen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Sabine Jablonka

1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538101_0062

Aus der Kinderklinik B
der Universität Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. med. E. Schmidt

Über das Verhalten der N-Acetylneuraminsäure im Serum bei Neugeborenen und Säuglingen, Frühgeborenen und pränatal dystrophen Kindern unter Berücksichtigung der septischen Infektionen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Sabine Jablonka

1982

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Brüster

Referent
gez.: Prof. Dr. Schmidt

Korreferent
gez.: Priv.-Doz. Dr. Schoppe

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einführung	1
2.	Auswahl der Probanden	6
2.1	Neugeborene und Säuglinge, Frühgeborene und pränatal dystrophe Kinder	7
2.2	Neugeborene und Säuglinge mit septischen Infektionen sowie Vergleichskinder ohne Sepsis	10
3.	Methodik	12
3.1	Serumgewinnung und Bestimmung der N-Acetylneuraminsäure	12
3.2	Reagenzien	13
3.3	Versuchsbeschreibung	14
3.4	Eichkurve	15
3.5	Statistische Berechnung	17
4.	Ergebnisse	18
4.1	N-Acetylneuraminsäure bei Neugeborenen und Säuglingen verschiedener Altersgruppen	18
4.2	N-Acetylneuraminsäure bei Kindern mit unterschiedlichem Gewicht	22
4.3	N-Acetylneuraminsäure und intrauterine Entwicklung	25
4.4	Verhalten der N-Acetylneuraminsäure bei Neugeborenen und jungen Säuglingen mit septischen Infektionen	29
5.	Diskussion	35
5.1	Diskussion methodischer Probleme	35
5.2	Diskussion der Ergebnisse	37
6.	Zusammenfassung	43
7.	Literaturverzeichnis	45

1. Einführung

1935 und 1939 wies KLENK bei Fällen von Niemann-Pickscher Krankheit im Gehirn eine Substanz, die Substanz "X", nach, die er auch bei Kranken mit infantiler amaurotischer Idiotie (Typ Tay-Sachs) vermehrt im Hirn vorfand. KLENK beschrieb dieses Spaltprodukt der Ganglioside als neues zuckerhaltiges Lipoid und nannte es 1941 erstmals "Neuraminsäure" (50).

In den folgenden Jahren gelang es KLENK und seinen Mitarbeitern, verschiedene neuraminsäurehaltige Verbindungen beim Menschen und bei Tieren zu isolieren, so die Glykolipoide aus Pferdeerythrozytenstroma (52,53), Mucoproteide aus Rindersubmaxillarismucin und menschlichem Harn (51,54) und Glykoproteide aus Serum von Kälberfoeten (56,57).

Die neuraminsäurehaltigen Glykoproteide fanden sich beim Menschen außer im Harn auch in der Muttermilch, im Liquor, in Ergüssen und im Speichel (16).

Zunächst wurden die neuraminsäureenthaltenden Substanzen von den Autoren unterschiedlich bezeichnet, z.B. als "Hämataminsäure", als "Sialinsäure", als "Laktaminsäure" und als "Gynaminsäure" (17).

Zur Vereinheitlichung der Nomenklatur wurde auf Vorschlag von BLIX, GOTTSCHALK und KLENK 1957 vereinbart, die unsubstituierte Grundsubstanz "Neuraminsäure" und die acylierten

Formen (z.B. N-Acetyl-Neuraminsäure, N-Glycolyl-Neuraminsäure, Diacetylneuraminsäure) "Sialinsäuren" zu nennen (12).

Die Neuraminsäure, ein Kondensationsprodukt aus Mannosamin und Brenztraubensäure (17), ist eine starke organische Säure. Sie zeigt mit dem Bial'schen Reagens und mit Ehrlichs Aldehydreagens eine charakteristische Rotfärbung (5o).

Die Summenformel für die Ketoform der Neuraminsäure lautet: $C_9 H_{16} NO_8$ (48).

Im Serum des Menschen wurde die Neuraminsäure 1954 erstmals von BÖHM und seinen Mitarbeitern mit einer einfachen Methode unter Verwendung des Bial'schen Reagens quantitativ photometrisch bestimmt (14,15).

BÖHM gab für gesunde Erwachsene eine mittlere Serumneuraminsäurekonzentration von $63,59 \pm 9,69$ mg % N-Acetylneuraminsäure an (18,19).

N-Acetylneuraminsäure, die 1959 in reiner kristallisierter Form dargestellt wurde, ist mengenmäßig die bei weitem bedeutendste der Acylneuraminsäuren (N-Acetylneuraminsäure, N-Acetyl-9-O-L-lactoylneuraminsäure, N,9-O-Diacetylneuraminsäure und N-Acetyl-2,3-dehydro-2-desoxyneuraminsäure), die im menschlichen Serum in freier oder glykosidisch gebundener Form vorkommen (17,37).

Neuraminsäure fand sich in fast allen Proteinfraktionen des menschlichen Serums. Untersuchungen an elektrophoretisch reinen Eiweißfraktionen zeigten, daß α_1- und α_2-Globuline zwar den höchsten Neuraminsäuregehalt aufwiesen, daß aber der prozentual größte Neuraminsäureanteil an α_1-Globuline gebunden war. Weniger Neuraminsäure fand sich in β- und γ-Globulinen. Albumin enthielt keine Neuraminsäure (17,19,96).

Auffallend hoch war der Neuraminsäurespiegel in Haptoglobin, Coeruloplasmin, α_2-Makroglobulin, Thrombin und Orosomucoid (α_1-saures Glykoproteid); weniger Neuraminsäure fand sich in Hämoglobin (16,17,19,96).

Die N-Acetylneuraminsäure beeinflußt die elektrophoretische Wanderungsgeschwindigkeit und das Überleben von Plasmaproteinen (6,13,19,66,68, 91,95,96,1o4), Erythrozyten (5,1o,35,42,43,1o5), Thrombozyten (2o,22,32,33) und Lymphozyten (8,9,85) in der Zirkulation.

Eine Änderung im N-Acetylneuraminsäuregehalt bzw. ein verändertes Verteilungsmuster der N-Acetylneuraminsäure bei Fibrinogen und Gerinnungsfaktoren sowie auf Erythrozyten- und Thrombozytenoberflächen ist bei Störungen der Blutgerinnung und hämatologischen Erkrankungen wie Anämien und Leukämien beobachtet worden (46,47,63,64,89,1o3).

Auch die Hemmung verschiedener physiologischer Systeme so z.B. Adenylcylase, alkalische und saure Phosphatasen, Hexosaminidasen, Serotonin-Rezeptoren und die Steriod-Synthese sind

auf Verlust der Neuraminsäure zurückzuführen (69).

Dieser Verlust bzw. die Abspaltung terminaler N-Acetylneuraminsäure aus ihren Bindungen geht auf die Einwirkung der Neuraminidase zurück (12,31) und spielt eine bedeutende Rolle im Infektionsgeschehen (26,27,4o,67,76,78,79,99).

Dabei läuft eine enzymatische Reaktion zwischen der Neuraminidase, die früher RDE (Rezeptor destroying enzyme) genannt wurde, und der N-Acetylneuraminsäure der Zell- bzw. Erythrozytenoberfläche ab (21,7o).

Der Neuraminsäure kommt bei diesem Infektionsgeschehen eine besondere Bedeutung zu. Denn bei schweren Infektionen sind erhöhte Neuraminsäurekonzentrationen beobachtet worden, so im Serum von Erwachsenen mit Staphylococcen-Sepsis (18) und im Liquor bei Kindern und Erwachsenen mit Meningitis (2,41,1o2). Zum anderen wird der Neuraminsäure bzw. den neuraminsäurehaltigen Körpersubstanzen, wie Serum, Orosomucoid, Harnmucin, Fetuin und Muttermilch, eine unspezifische Schutzwirkung gegen Bakterien und Viren zugeschrieben (7,38,39,55,97,98).

An dieser Stelle sei auch auf den höheren Neuraminsäuregehalt und den hohen Hämagglutinationshemmtiter gegen Grippevirus in der Frauenmilch im Vergleich zur Kuhmilch hingewiesen, wie auf den signifikant erhöhten Neuraminsäurespiegel

im Serum frauenmilchernährter Neugeborener gegenüber kuhmilchernährten Neugeborenen in den ersten 6 Lebenstagen (92,93).

Ebenso fanden sich erhöhte Neuraminsäurewerte im Speichel bei Neugeborenen und Säuglingen gegenüber älteren Kindern und Erwachsenen (94).

Von diesen Ergebnissen ausgehend stellt sich für uns die Frage, wie sich der N-Acetylneuraminsäurespiegel im Serum bei Neugeborenen und Säuglingen, besonders bei Frühgeborenen und pränatal dystrophen Kindern verhält, die durch niedriges Geburtsgewicht, physiologische Unreife und dadurch labiles Immunsystem einer großen Gefährung ausgesetzt sind.

In diesem Zusammenhang erscheint es auch interessant, die N-Acetylneuraminsäurekonzentration im Serum von Neugeborenen und jungen Säuglingen mit septischen Infektionen in direktem Vergleich zu der N-Acetylneuraminsäurekonzentration entsprechender klinisch gesunder Kinder zu untersuchen.

2. Auswahl der Probanden

In die vorliegende Studie wurden aufgenommen: 64 Neugeborene und Säuglinge mit einem Geburtsgewicht von $\prec$ 2500 g, darunter 45 Frühgeborene und 28 pränatal dystrophe Kinder, sowie 7 Neugeborene und Säuglinge mit septischen Infektionen, die insgesamt 36 Vergleichskindern ohne Sepsis gegenübergestellt wurden.

Kinder mit Geburtsgewicht $\leqq$ 2500 g		64
davon:	Neugeborene	53
	Säuglinge	11
	Klinische Reife* $\prec$ 38,1 SSW	45
	Klinische Reife $\geqq$ 38,1 SSW	14
	Pränatal dystrophe Kinder	28
	Pränatal nicht dystrophe Kinder	31
	Vergleichskinder ohne Sepsis	19
Vergleichskinder ohne Sepsis mit Geburtsgewicht $\succ$ 2500 g		17
Vergleichskinder ohne Sepsis insgesamt		36
Neugeborene und Säuglinge mit septischen Infektionen		7

Tabelle 1: Aufstellung der in der Studie untersuchten Säuglinge.
*Bei 5 Kindern war die klinische Reife nicht bekannt.

2.1 Neugeborene und Säuglinge, Frühgeborene und pränatal dystrophe Kinder

Den ersten Abschnitt der Säuglingszeit bildet die Neugeborenenperiode, die bis zum 28. Lebenstag reicht (8o).

Eine besondere Gruppe der Neugeborenen sind die "Untergewichtigen Neugeborenen" (= Infants of low birth-weight) mit einem Geburtsgewicht von 25oo g und weniger (WHO-Definition, 1961).
Sie stellen einen Anteil von 5 bis 1o % aller Neugeborenen dar (36).

Etwa zwei Drittel der untergewichtigen Neugeborenen kommen zu früh auf die Welt, nämlich nach einer Schwangerschaftsdauer von weniger als 38 Wochen.
Diese Frühgeborenen weisen neben einem zu niedrigen Geburtsgewicht (unter 25oo g) eine zu geringe Körperlänge (unter 47 cm) auf sowie anatomische und funktionelle Unreife (36).

Von den Frühgeborenen sind die pränatal dystrophen Kinder zu unterscheiden, die auch Mangelgeborene oder "small-for-date infants" genannt werden.
Das Geburtsgewicht dieser Neugeborenen liegt unterhalb der 1o. Percentile auf einer Standardwachstumskurve, die Geburtsgewicht und intrauterine Tragzeit in Beziehung zueinander setzt (4).

Nach den oben genannten Definitionen kann ein untergewichtiges Neugeborenes zugleich frühgeboren und pränatal dystroph sein.

Um zwischen Frühgeborenen und pränatal dystrophen Kindern unterscheiden zu können, ist es notwendig, zwei Daten zu erheben:

Das leicht festzustellende
Geburtsgewicht
und
die intrauterine Tragzeit.

Letztere läßt sich oft nur schwer oder ungenau ermitteln.

Zuverlässiger als die reine Berechnung der Schwangerschaftswochen ist die Schätzung des Gestationsalters aus der Summe der Reifepunkte bzw. die klinische Reife.
Zu ihrer Bestimmung dient als Grundlage die quantitative Erfassung des Reifegrades nach FARR, MITCHELL, NELIGAN und PARKIN (25).
Sie basiert auf der Beschreibung von 11 äußeren Merkmalen des Neugeborenen am 1. Lebenstag und der Zuordnung jedes dieser Merkmale zu je einer Punktzahl. Die Summe der 11 Punktzahlen ergibt eine Anzahl von Reifepunkten, die die Schätzung des Gestationsalters in Wochen erlaubt.

Dabei beträgt die Fehlerbreite weniger als ± 2,4 Wochen in 95 % der Fälle (24).
Auf dieses Vorgehen stützt sich die Bestimmung der klinischen Reife bei den Kindern dieser Studie.

2.2 Neugeborene und Säuglinge mit septischen Infektionen sowie Vergleichskinder ohne Sepsis

Die Neugeborenen und Säuglinge, die in die Untersuchung der N-Acetylneuraminsäure bei septischen Infektionen einbezogen wurden, wiesen positive Blutkulturen (36,77,1oo), begleitet von Thrombozytopenien mit Werten von unter 1oo.ooo/µl Blut auf, die an mehreren Tagen nachweisbar waren (65,84).

Thrombozytopenien von unter 15o.ooo/µl Blut bzw. von unter 1oo.ooo/µl Blut wurden von verschiedenen Autoren sowohl bei gramnegativen als auch bei grampositiven Erregern beobachtet (23,65,71,82,84).
Als Ursache der Thrombozytopenie wurden die Verbrauchskoagulopathie und schwere septische Infektionen genannt. (23,29,82, 84,1o6).
Alle hier untersuchten Kinder zeigten eine dem Krankeitsbild entsprechende klinische Symptomatik.
Die Diagnosestellung der Sepsis erfolgt niemals ohne das Vorliegen eines positiven Erregernachweises im Blut, etwa allein nach der klinischen Symptomatik oder aufgrund der Isolierung von Erregern in Abstrichen (aus Nase, Ohr, Trachea) oder in Punktionsmaterialien (z.B. Aszitespunktat).

Auch Kinder, die zwar eine positive Blutkultur, jedoch keinen typischen Thrombozytenabfall aufwiesen, wurden nicht berücksichtigt.

Die Vergleichskinder, wie alle anderen Säuglinge der vorliegenden Studie, außer den an Sepsis erkrankten Kindern, waren entweder genesen oder litten nicht an Krankheiten, von denen bekannt oder anzunehmen ist, daß sie den Serumneuraminsäurespiegel beeinflussen können, wie z.B. entzündliche Erkrankungen, Infektionskrankheiten, Tumore, chronische Nephritis, Stoffwechselstörungen und Erkrankungen, die mit großem Blutverlust einhergehen (19,58,59,61,87,101). Eine anders gerichtete Selektion fand nicht statt.

3. Methodik

3.1 Serumgewinnung und Bestimmung der N-Acetylneuraminsäure

Das durch Punktion gewonnene venöse Blut der insgesamt 88 untersuchten Säuglinge wurde in Eppendorfröhrchen aufgefangen und in einer Eppendorfzentrifuge bei 12.000 U/min. zwei Minuten lang zentrifugiert. Danach wurde das Serum abpipettiert und untersucht.

Die Bestimmung der N-Acetylneuraminsäure im Serum erfolgte in Anlehnung an die Methode von BÖHM, DAUBER und BAUMEISTER, mit der sich auch in anderen Ausgangsprodukten die Neuraminsäurekonzentration bestimmen läßt (17).

Eine Enteiweißung wurde nicht durchgeführt (44).

3.2 Reagenzien

Als Reagenzien wurden verwandt:

Bial'sches Reagens, Serumproben
und Amylalkohol.
Das Bial'sche Reagens wurde jeweils
täglich frisch angesetzt aus genau:

1,o g Orcin
4o,7 ml HCl konz. fumans
1,o ml 1%-iger $FeCl_3$-Lösung

und Aqua dest. ad 5o,o ml.

3.3 Versuchsbeschreibung

Mit einer Mikroliterpipette wurden 0,1 ml Serum in ein Zentrifugenglas gefüllt und 1,0 ml Bial'sches Reagens und 1,0 ml Aqua dest. hinzugegeben. Diese Lösung wurde in kochendem Wasserbad 15 Minuten erhitzt, wobei sich eine rotviolette Farbe einstellte. Es folgte eine 5-minütige Abkühlung im Eisbad mit anschließendem Hinzufügen von 5,0 ml Amylalkohol und ausreichendem Umschütteln der Lösung. Hiernach änderte sich der Farbton nach graublau. Ein Einfluß von Bilirubin auf die Farbreaktion ist nicht bekannt (45). Proben, die den charakteristischen Farbton rotviolett bzw. den Farbumschlag nach graublau nicht aufwiesen, wurden nicht weiter berücksichtigt. Eventuell aufgetretene Trübung durch feinste Wassertröpfchen aus dem Amylalkohol, die die photometrische Messung beeinflußt hätte, wurde durch nochmaliges Abkühlen beseitigt. Die Auftrennung der Phasen erfolgte durch Zentrifugieren für 15 Minuten bei 4.200 U/min. Nach dem Abpipettieren des Überstandes wurde in einem Zeiss-Spektralphotometer bei 570 µm gegen einen Leerwert aus Reagenzien ohne Serum photometriert. Bei 570 µm hat die Farbentwicklung mit Neuraminsäure in amylalkoholischer Lösung ein Maximum. Die abgelesenen Extinktionen wurden mit dem Faktor F = 321,8 multipliziert, der aus der Eichkurve ermittelt worden war.

3.4 Eichkurve

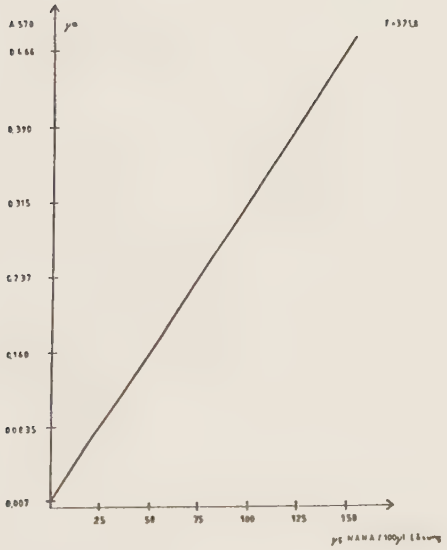

Abbildung 1: Eichkurve für die N-Acetylneuraminsäure

Für die Erstellung der Eichkurve wurde N-Acetylneuraminsäure (Serva) verwandt. Bei Anwendung der Gleichung F x E = C (F = Multiplikationsfaktor, E = Extinktion, C = Konzentration) ließ sich F bei einer Schichtdicke d = 1 cm zu 321,8 errechnen.
Die gemessenen Extinktionen wurden mit 321,8 multipliziert und gaben die Konzentration der N-Acetylneuraminsäure in µg/100 µl Lösung an. Nach anschliessender Umrechung erfolgte die Angabe der ermittelten Werte in mg N-Acetylneuraminsäure/100 ml Serum.
N-Acetylneuraminsäure wird abgekürzt als NANA.

3.5 Statistische Berechnungen

Mit der oben beschriebenen Methode wurde der N-Acetylneuraminsäuregehalt im Serum von insgesamt 88 Säuglingen bestimmt.
Von den pro Kind durchgeführten Doppelbestimmungen wurde der Mittelwert der Neuraminsäurekonzentration errechnet und bei den statistischen Auswertungen berücksichtigt (11).

Im einzelnen wurde errechnet:

Der arithmetische Mittelwert:	$\bar{x}$
Die empirische Standardabweichung:	s
Die lineare Regression (Die Regressionsgrade errechnete sich aus der Formel:	$y = a_1 x + a_0$)
Der empirische Korrelationskoeffizient:	r

4. Ergebnisse

4.1 N-Acetylneuraminsäure bei Neugeborenen und Säuglingen verschiedener Altersgruppen

Bei 64 Neugeborenen und Säuglingen, die mit einem Gewicht von 2500 g und weniger geboren wurden, lag der N-Acetylneuraminsäuregehalt im Mittel bei $\bar{x}$ = 50,35 mg NANA/100 ml Serum (s = $\pm$ 9,08).

Die Verteilung der N-Acetylneuraminsäurewerte der einzelnen Kinder nach ihrem Lebensalter zeigt die Abbildung 2.

Der Korrelationskoeffizient r = 0,32 ergibt keine Abhängigkeit der N-Acetylneuraminsäurekonzentration vom Alter der Kinder.

Werden die 64 Kinder in 6 Altersgruppen zusammengefaßt (Tabelle 2) und die Mittelwerte der N-Acetylneuraminsäurekonzentration für jede Gruppe getrennt berechnet, so ergeben sich keine wesentlichen Unterschiede im N-Acetylneuraminsäuregehalt der einzelnen Gruppen.

In den Gruppen 1 bis 5, die Kinder im Alter zwischen 1 Tag und 49 Tagen umfassen - das sind 92 % der Kinder - liegen die Werte zwischen 46,78 mg NANA/100 ml Serum und 51,58 mg NANA/100 ml Serum.

Allein in der Gruppe der älteren Kinder von 5o bis 245 Tagen erscheint der N-Acetylneuraminsäurespiegel mit 61,66 mg NANA/1oo ml Serum deutlich höher als bei den jüngeren Kindern. Allerdings enthält diese letzte Gruppe mit etwa 8 % den geringsten Anteil der Kinder und ergibt die größte Standardabweichung der N-Acetylneuraminsäurewerte im Vergleich zu den anderen 5 Gruppen.

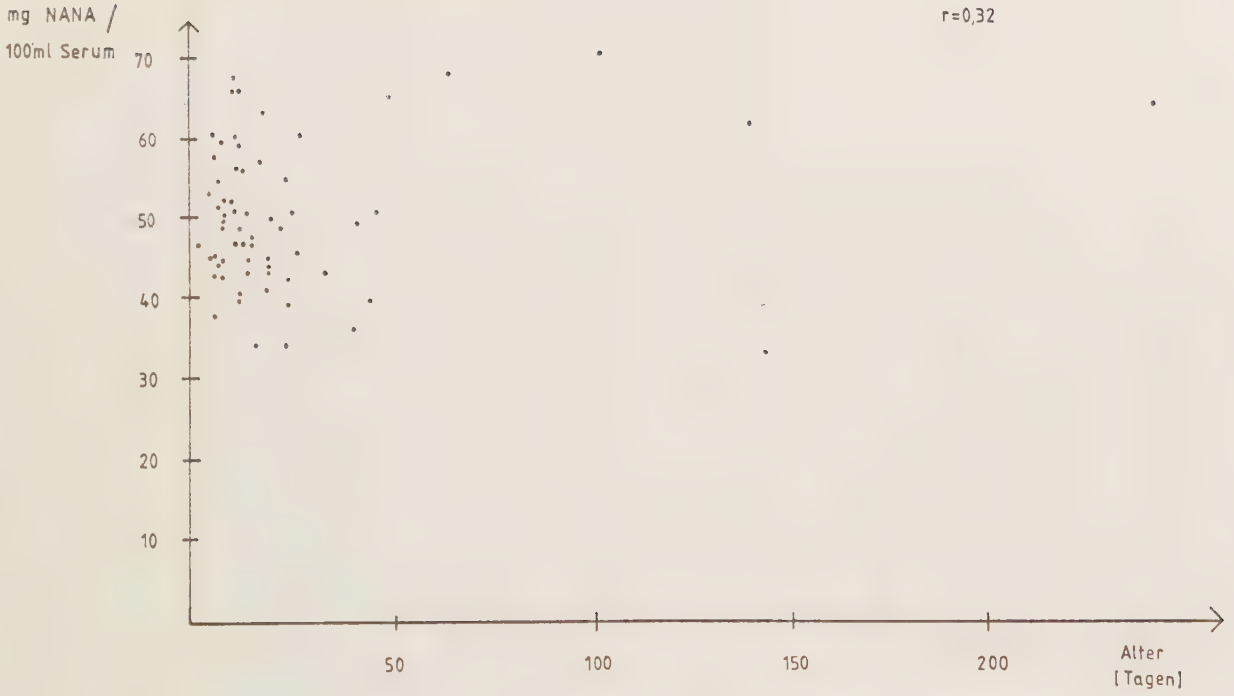

Abb.2: N-Acetylneuraminsäurekonzentration und Alter bei 64 Neugeborenen und Säuglingen mit einem Geburtsgewicht ≤ 2500 g.

Gruppe	Alter (Tage)	Mittelwerte d. NANA-Konzentrationen ($\bar{x}$) (mg/1oo ml Serum)	Standardabweichungen (s)	Anzahl der Kinder je Gruppe (n)
1	1 - 7	$\bar{x}$ = 49,o2	s = ± 6,98	n = 11
2	8 - 14	$\bar{x}$ = 51,68	s = ± 7,93	n = 25
3	15 - 21	$\bar{x}$ = 47,21	s = ± 8,24	n = 1o
4	22 - 28	$\bar{x}$ = 46,78	s = ± 9,22	n = 7
5	29 - 49	$\bar{x}$ = 47,28	s = ± 1o,32	n = 6
6	5o -245	$\bar{x}$ = 61,66	s = ± 12,22	n = 5

Tabelle 2: Darstellung der 64 Kinder in 6 Altersgruppen zusammengefaßt mit Angaben der Mittelwerte der N-Acetylneuraminsäurekonzentrationen, der Standardabweichungen und der Anzahl der Kinder je Gruppe

4.2 N-Acetylneuraminsäure bei Kindern mit unterschiedlichem Gewicht

In den folgenden beiden Abbildungen sind die Serumneuraminsäurewerte der einzelnen Kinder in Beziehung zu ihrem Körpergewicht gesetzt.

Abbildung 3 zeigt die N-Acetylneuraminsäurekonzentration in ihrem Verhalten zum Geburtsgewicht und Abbildung 4 zu dem Gewicht am Tage der Blutuntersuchung.

Das Geburtsgewicht der untersuchten Neugeborenen und Säuglinge liegt zwischen 97o g und 2.5oo g, das am Tag der N-Acetylneuraminsäurebestimmung ermittelte Gewicht zwischen 1.16o g und 8.o8o g.

Die Korrelationskoeffizienten von $r = o,o9$ und $r = o,34$ zeigen, daß die N-Acetylneuraminsäurespiegel weder mit dem Geburtsgewicht noch mit dem aktuellen Gewicht korrelieren.

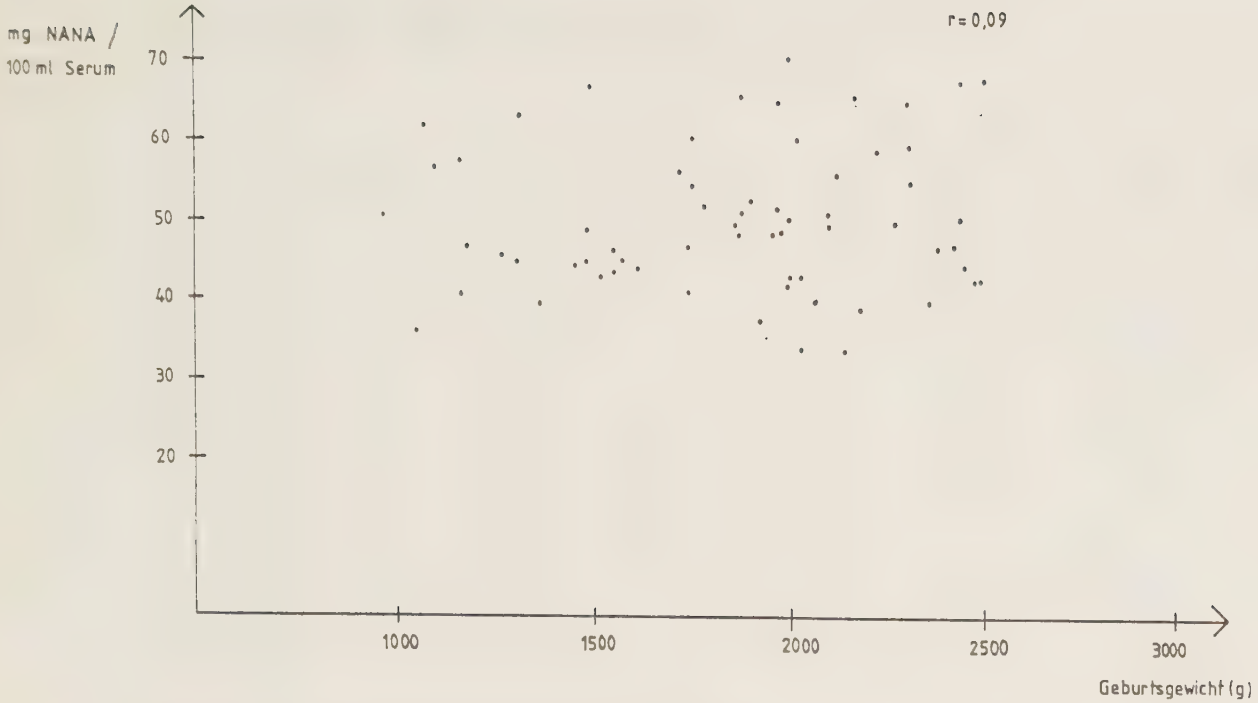

Abb. 3 N-Acetylneuraminsäurewerte und Geburtsgewicht der 64 untersuchten Kinder

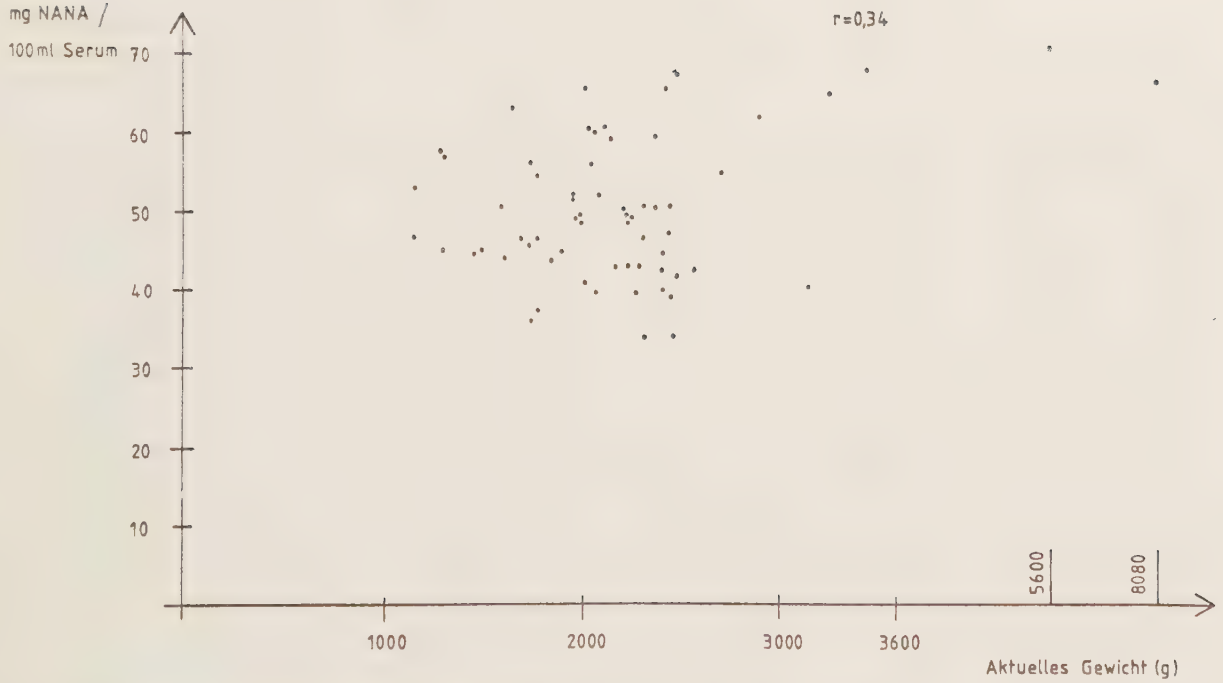

Abb 4: N-Acetylneuraminsäuregehalt und Gewicht am Tag der Neuraminsäurebestimmung bei 64 Neugeborenen und Säuglingen.

4.3 N-Acetylneuraminsäure und intrauterine Entwicklung

Bei 59 Neugeborenen und Säuglingen war die klinische Reife bekannt. Sie lag, ermittelt als Schätzwert des Gestationsalters, zwischen 28 und 4o,3 Wochen.

Eine Korrelation zwischen der N-Acetylneuraminsäurekonzentration im Serum und der klinischen Reife besteht nicht ($r = - o,o1$).

Die graphische Darstellung der erhobenen Datenpaare erfolgt in Abbildung 5.

Werden die 59 Kinder je nach Reifegrad und pränataler Dystrophie zusammengefaßt, so ergeben sich 3 Gruppen (s. Tabelle 3).

Die erste Gruppe enthält pränatal dystrophe Kinder mit einer klinischen Reife von unter 38,1 Wochen.
In der zweiten Gruppe sind ebenfalls pränatal dystrophe Kinder, die jedoch eine klinische Reife von über/gleich 38,1 Wochen besitzen.
Gruppe drei umfaßt unreife, aber pränatal nicht dystrophe Kinder.

Die Mittelwerte der N-Acetylneuraminsäurekonzentrationen der einzelnen Gruppen weisen keine wesentlichen Unterschiede auf. In allen drei Gruppen liegen die Mittelwerte zwischen 49,41 und 5o,43 mg NANA/ 1oo ml Serum.

Eine Korrelation der N-Acetylneuraminsäurewerte jeder dieser Gruppen zu Alter, Geburtsgewicht und aktuellem Gewicht ist ebenfalls nicht nachzuweisen. Der Betrag aller ermittelten Korrelationskoeffizienten ist kleiner oder gleich o,51 ($/r/ \leq$ o,51).

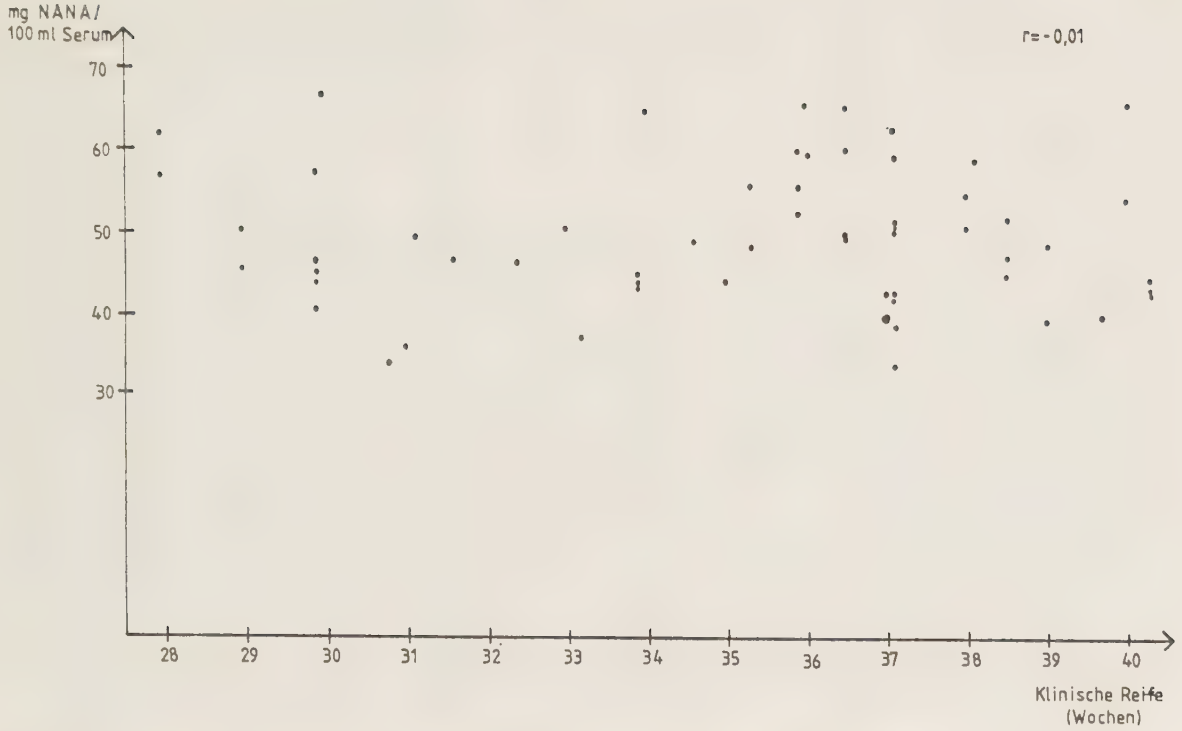

Abb. 5: N-Acetylneuraminsäurespiegel und die klinische Reife bei 59 Neugeborenen und Säuglingen

Gruppe	Intrauterine Entwicklung	Mittelwerte d. NANA-Konzentration ($\bar{x}$) mg/100 ml Serum	Standardabweichungen (s)	Korrelationskoeffizienten (r) aus NANA-Spiegel und		
				Alter	Geb.-Gew.	akt. Gew.
1 (n = 14)	Pränatal dystrophe und klin. Reife < 38,1 Wo.	$\bar{x}$ = 49,97	s=± 10,40	r=-0,51	r=0,03	r=-0,31
2 (n = 14)	Pränatal dystrophe und klin. Reife ≧ 38,1 Wo.	$\bar{x}$ = 49,41	s=± 7,44	r=-0,09	r=0,21	r= 0,25
3 (n = 31)	Pränatal nicht dystroph und klin. Reife < 38,1 Wo.	$\bar{x}$ = 50,43	s=± 8,43	r= 0,41	r=0,03	r= 0,39

Tabelle 3: Aufstellung der 59 Kinder nach Reifegrad und pränataler Dystrophie in 3 Gruppen und der für jede Gruppe errechneten Mittelwerte der N-Acetylneuraminsäurekonzentrationen, Standardabweichungen und der Korrelationskoeffizienten aus N-Acetylneuraminsäurespiegel und Alter, Geburtsgewicht und aktuellem Gewicht

4.4 Verhalten der N-Acetylneuraminsäure bei Neugeborenen und jungen Säuglingen mit septischen Infektionen

Von 7 Kindern mit septischen Infektionen, bei denen der N-Acetylneuraminsäuregehalt im Serum bestimmt wurde, waren 5 Neugeborene zwischen dem 5. und 27. Lebenstag und 2 Säuglinge im Alter bis zu 3 Monaten; 3 Kinder wogen bei der Geburt weniger als 2500 g.

Die N-Acetylneuraminsäurekonzentration jedes dieser 7 Kinder wurde dem mittleren N-Acetylneuraminsäuregehalt der zugehörigen, klinisch gesunden Vergleichskinder gegenübergestellt, die den an Sepsis erkrankten Neugeborenen oder Säuglingen in Alter, Geburtsgewicht und aktuellem Gewicht entsprachen.

Bei 6 von 7 untersuchten Kindern mit septischen Infektionen konnten deutlich erhöhte N-Acetylneuraminsäurespiegel im Serum nachgewiesen werden.

Die N-Acetylneuraminsäurekonzentrationen liegen insgesamt um 23 % über den Mittelwerten der N-Acetylneuraminsäurekonzentrationen der Vergleichskinder (siehe Tabelle 4).

Bei einem Kind tritt keine Erhöhung des N-Acetylneuraminsäurespiegels im Serum auf (Kind 7). Sein Acetylneuraminsäuregehalt liegt etwa um 8 % unter dem mittleren N-Acetylneuraminsäurewert der Vergleichskinder.

Kinder mit septischen Infektionen	Anzahl der Vergleichskinder	NANA-Spiegel d. Sepsis-Kinder (x) (mg/1oo ml Serum)	Mittelwerte ($\bar{x}$) d. NANA Konzentrationen (mg/1oo ml Serum)	Prozentuale Abweichung x von $\bar{x}$	Standardabweichung s
1	9	x_1= 62,75	$\bar{x}$ = 48,99	+ 28,o9	s = ± 5
2	3	x_2= 9o,75	$\bar{x}$ = 68,o1	+ 33,44	s = ± 2
3	4	x_3= 72,73	$\bar{x}$ = 65,85	+ 1o,45	s = ± 9
4	5	x_4= 61,79	$\bar{x}$ = 5o,33	+ 22,77	s = ± 6
5	3	x_5= 86,73	$\bar{x}$ = 59,26	+ 46,36	s = ± 3
6	5	x_6= 81,74	$\bar{x}$ = 63,97	+ 27,78	s = ± 1o
7	7	x_7= 47,14	$\bar{x}$ = 51,21	- 7,95	s = ± 9

Tabelle 4: Serum-N-Acetylneuraminsäurekonzentrationen der 7 Kinder mit septischen Infektionen und der Mittelwerte der N-Acetylneuraminsäurekonzentrationen der jeweiligen Vergleichskinder ohne Sepsis sowie der prozentualen Abweichung des N-Acetylneuraminsäuregehaltes der erkrankten von den Mittelwerten der N-Acetylneuraminsäurespiegel der gesunden Vergleichskinder und die Standardabweichung.

Als Erreger der Sepsis wurde bei einem Kind der grampositive Keim Staphylococcus aureus isoliert; bei 6 Kindern wurden gramnegative Keime nachgewiesen (Pseudomonas aeruginosa, Serratia und bei 2 Kindern E. coli bzw. Klebsiella-Keime).

Es wurden folgende 7 Kinder mit septischen Infektionen untersucht:

Kind 1: Dieses Kind war ein untergewichtiges Neugeborenes mit einem Geburtsgewicht von 1690 g. Es erkrankte in den ersten Lebenstagen an einer Staphylococcen-Sepsis und wog zur Zeit der Untersuchung 1870 g.
Die N-Acetylneuraminsäurekonzentration bei diesem Kind liegt mit 62,75 mg NANA/100 ml Serum um 28,09 % über dem Mittelwert der N-Acetylneuraminsäurekonzentration der 9 Vergleichskinder von $\bar{x}$ = 48,99 mg NANA/100 ml Serum (s = $\pm$ 5,72).

Kind 2: Das zweite Kind wies ebenfalls ein Geburtsgewicht von unter 2500 g auf. Es erkrankte im Alter von 2 2/3 Monaten an einer Sepsis (E. coli) und wog 4190 g bei der Untersuchung.

Mit 9o,75 mg NANA/1oo ml Serum ist der N-Acetylneuraminsäurespiegel dieses Kindes um 33,44 % höher als der Mittelwert der N-Acetylneuraminsäurekonzentration der 3 Vergleichskinder $\bar{x}$ = 68,o1 mg NANA/1oo ml Serum (s = ± 2,91).

Kind 3: Kind 3 wog bei der Geburt 42oo g. Am 5. Lebenstag und mit 5ooo g Gewicht, als die N-Acetylneuraminsäurebestimmung durchgeführt wurde, litt das Kind an einer Sepsis, ausgelöst durch Pyoceaneus aeruginosa. Der Serumneuraminsäurewert beträgt 72,73 mg NANA/1oo ml Serum, die prozentuale Abweichung + 1o,45 % und der Mittelwert der N-Acetylneuraminsäurekonzentration der Vergleichskinder $\bar{x}$ = 65,85 mg NANA/1oo ml Serum (s = ± 9,55).

Kind 4: Das Kind 4, ein normalgewichtiges Neugeborenes, wurde am 14. Tag und bei einem aktuellen Gewicht von 259o g untersucht. Es bestand eine E. coli-Sepsis.
Die N-Acetylneuraminsäurekonzentration (61,79 mg NANA/1oo ml Serum) des erkrankten Kindes liegt um 22,77 % über dem mittleren Neuraminsäuregehalt der 5 Vergleichskinder ($\bar{x}$ = 5o,33 mg NANA/1oo ml Serum bei s = ± 6,o5).

Kind 5: Das fünfte Kind mit septischer Infektion wog bei der Geburt 4210 g. Erreger der Sepsis war Klebsiella oxytoca. Am 9. Lebenstag wurde bei einem aktuellen Gewicht von 3980 g die N-Acetylneuraminsäure mit 86,73 mg/100 ml Serum bestimmt und liegt 46,36 % höher als $\bar{x}$ ($\bar{x}$ = 59,26 mg NANA/100 ml Serum; s = $\pm$ 3,07), errechnet aus den einzelnen N-Acetylneuraminsäurekonzentrationen der 3 Vergleichskinder.

Kind 6: Bei Kind 6 erfolgte die Untersuchung der N-Acetylneuraminsäure im Alter von 2 2/3 Monaten und bei einem Gewicht von 3380 g. Auch dieses Kind litt an einer Klebsiella-Sepsis. Der N-Acetylneuraminsäuregehalt beträgt 81,74 mg/100 ml Serum und damit 27,78 % mehr als der Mittelwert der N-Acetylneuraminsäurespiegel der zugehörigen 5 klinisch gesunden Kinder. ($\bar{x}$ = 63,97 mg/100 ml Serum; s = $\pm$ 10,17).

Kind 7: Das letzte Kind war ein untergewichtiges Neugeborenes mit 1000 g Geburtsgewicht. Es erkrankte in der Neugeborenenperiode an einer schweren Serratia-Sepsis. Wenige Tage nach der N-Acetylneuraminsäurebestimmung verstarb es an toxischem Herzkreislaufversagen. Dieses Kind weist einen um 7,95 % niedrigeren N-Acetylneuraminsäuregehalt (47,14 mg/100 ml Serum) auf als der Durchschnitt der 7 Vergleichskinder ($\bar{x}$ = 51,21 mg NANA/100 ml Serum; s = $\pm$ 9,79).

5. Diskussion

5.1 Diskussion methodischer Probleme

Wie bereits im Kapitel Methodik angeführt, erfolgte die Bestimmung der N-Acetylneuraminsäure im Serum in Anlehnung an die Methode von BÖHM, DAUBER und BAUMEISTER (15). Auf eine Enteiweißung wurde hier - wie auch bei anderen Autoren (28,83,88,92,94,98) verzichtet; denn aus Untersuchungen von KAEFER (44) geht hervor, daß nur geringe Unterschiede im Neuraminsäuregehalt der enteiweißten und nicht enteiweißten Serumproben entstehen. Zudem ist die Fehlerbreite beider Bestimmungsmethoden annähernd gleich groß und der Einfluß störender Zucker ist in physiologischen Bereichen unerheblich.

Bei der Erstellung der Eichkurve diente die N-Acetylneuraminsäure (Serva) als Eichsubstanz; der Multiplikationsfaktor errechnete sich zu F = 321,8.

In vergleichbaren Arbeiten liegen die Multiplikationsfaktoren zwischen F = 17o (28,83) und F = 25o (15), und die Eichkurve wurde zum Teil mit der Neuraminsäure in Form ihres Methoxylglykosids erstellt (15,81).
Die mittlere N-Acetylneuraminsäurekonzentration im Serum der von uns untersuchten Kinder ist mit $\bar{x}$ = 5o,35 mg NANA/1oo ml Serum höher als die an

Neugeborenen und Säuglingen ermittelten N-Acetylneuraminsäurespiegel anderer Autoren; sie liegt jedoch unter dem Mittelwert der N-Acetylneuraminsäurekonzentrationen, den BÖHM als Normwert für gesunde Erwachsene angab (18).

Ein Vergleich der N-Acetylneuraminsäurekonzentration in den verschiedenen Untersuchungen erscheint nur unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Höhe der Multiplikationsfaktoren, der Formen und Reinheitsgrade der zugrundegelegten Eichsubstanzen sowie eventueller Unterschiede der benutzten Geräte und Reagenzien, sinnvoll.

5.2 - Diskussion der Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wurden die N-Acetylneuraminsäurekonzentrationen im Serum bei Neugeborenen und Säuglingen, Frühgeborenen und pränatal dystrophen Kindern bestimmt und in Beziehung zu ihrem Alter und Gewicht, zu Reifegrad und pränataler Dystrophie gesetzt.
Durch die Ergebnisse wurde nachgewiesen, daß die N-Acetylneuraminsäurespiegel unabhängig von den untersuchten Einflußfaktoren sind.
Damit läßt sich die von LÖHR und PULLIG geäußerte Vermutung einer gewissen Abhängigkeit des Serumneuraminsäuregehaltes von der Reife bzw. der Entwicklung und dem Geburtsgewicht der Neugeborenen nicht bestätigen.
LÖHR und PULLIG untersuchten den Serumneuraminsäurespiegel bei Kindern verschiedenen Alters und fanden bei reifen Neugeborenen im Alter bis zu 3 Monaten niedrigere Neuraminsäurespiegel als bei Säuglingen zwischen dem 4. und 12. Lebensmonat. Kinder, die älter als 1 Jahr waren, wiesen etwa so hohe Neuraminsäurespiegel wie Erwachsene auf.
Die niedrigsten Neuraminsäurekonzentrationen aller untersuchten Kinder fanden sich bei 1o Neugeborenen und Säuglingen im Alter von 2 bis 7 Wochen, die ein Gewicht von weniger als 2.5oo g aufwiesen und als Frühgeborene bezeichnet wurden.

Dem stehen 59 von uns untersuchte Kinder mit einem Geburtsgewicht von 2.500 g und weniger und einer klinischen Reife zwischen 28 und 40,3 Wochen gegenüber, darunter 45 Frühgeborene, 28 pränatal dystrophe und 31 pränatal nicht dystrophe Kinder.
Anhand des errechneten Korrelationskoeffizienten ergibt sich keine Korrelation zwischen dem Acetylneuraminsäuregehalt und der klinischen Reife.
Die pränatal dystrophen und pränatal nicht dystrophen Kinder wurden entsprechend ihres Reifegrades in drei Gruppen zusammengefaßt (s. Kapitel 4.3) und die für jede Gruppe getrennt ermittelten N-Acetylneuraminsäurekonzentrationen miteinander verglichen. Dabei erweist sich der mittlere N-Acetylneuraminsäuregehalt als nicht charakteristisch für eine der drei Gruppen (s. Tabelle 3).

Anders als von LÖHR und PULLIG vermutet, kann in unserer Untersuchung eine Abhängigkeit des N-Acetylneuraminsäurespiegels vom Geburtsgewicht nicht nachgewiesen werden. Auch zwischen N-Acetylneuraminsäurekonzentration und dem aktuellen Gewicht besteht keine Korrelation (s. Kapitel 4.2).

Das gilt ebenfalls für die Beziehung zwischen der N-Acetylneuraminsäure und dem Alter der Neugeborenen und Säuglinge.
Die Untersuchungen an Kindern im Alter von 2 bis 245 Tagen ergeben, daß N-Acetylneuraminsäuregehalt und Lebensalter in dieser

Zeit nicht korrelieren und daß sich auch die mittleren N-Acetylneuraminsäurewerte der in sechs Altersstufen zusammengefaßten Kinder nur unwesentlich voneinander unterscheiden (s. Kapitel 4.1).

Die fehlende Übereinstimmung unserer Ergebnisse mit den von LÖHR und PULLIG ermittelten Ergebnissen mag auf die unterschiedliche Auswahl der Probanden zurückgehen.
LÖHR und PULLIG untersuchten insgesamt 60 Kinder im Alter von 2 Wochen bis 11 Jahren.
Die Probanden unserer Studie sind ausschließlich Neugeborene und Säuglinge bis zum Alter von 245 Tagen, die untergewichtig zur Welt gekommen sind.

Bei diesen Kindern scheinen die untersuchten Parameter keinen nachweisbaren Einfluß auf die Höhe der N-Acetylneuraminsäurekonzentration im Serum zu besitzen. Die Neuraminsäurespiegel der in Alter, Geburtsgewicht, aktuellem Gewicht und klinischer Reife so verschiedenen Kinder unterscheiden sich kaum voneinander; sie liegen jedoch relativ hoch, wie in Kapitel 5.1 dargestellt.

Erhöhte Serumneuraminsäurewerte sind nach Einwirkung von Sauerstoffmangel und Streß bei Erwachsenen beobachtet (88) und sind auch bei Neugeborenen nachgewiesen worden, die einem besonderen Streß in Form pathologischer Geburtsverläufe ausgesetzt waren (44).

In diesem Zusammenhang ist die Neonatalsepsis bzw. die Bestimmung der N-Acetylneuraminsäurespiegel bei Neugeborenen und Säuglingen mit septischen Infektionen von besonderem Interesse.

In der vorliegenden Studie ergab sich, daß der N-Acetylneuraminsäurespiegel im Serum bei Neugeborenen und jungen Säuglingen mit erwiesener Sepsis im allgemeinen erhöht ist. Es handelt sich um eine Tendenz; die Ergebnisse sind nicht signifikant.

Als Auslöser der septischen Infektionen wurden in 6 von 7 Fällen gramnegative Keime isoliert.

Das Überwiegen gramnegativer Keime, wie Pseudomonas aeruginosa, E. coli und Klebsiella gegenüber grampositiven Erregern (z.B. Staphylococcus aureus) wurde auch von verschiedenen anderen Autoren bei schweren bakteriellen und septischen Infektionen im Neugeborenenalter beschrieben (1,3,23,49).
Die Serumneuraminsäurespiegel bei 5 der 7 an Sepsis erkrankten Neugeborenen und Säuglinge liegen zwischen 23 % und 46 % über den mittleren Neuraminsäurekonzentrationen der gesunden Vergleichskinder.
Ein untergewichtiges Neugeborenes mit Sepsis allerdings weist keine Erhöhung der N-Acetylneuraminsäurekonzentration auf; sein N-Acetylneuraminsäurewert liegt 7,95 % unter dem Mittelwert der Vergleichskinder.
Ein weiteres Neugeborenes (Kind 3) liegt mit seinen werten innerhalb der Standardabweichung, so daß es hier nicht berücksichtigt werden kann.

Dieses Neugeborene litt an einer schwersten Serratiasepsis und verstarb in deren Verlauf. Es hatte mit 1000 g das niedrigste Geburtsgewicht von allen Kindern und zeigte während der septischen Infektion eine extreme Thrombozytopenie mit Werten bis zu 1000/µl Blut. Dies war das einzige Kind mit Serratiasepsis. Warum bei diesem Kind eine Erhöhung der Neuraminsäurekonzentration nicht auftrat, bleibt letztlich ungeklärt.

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse können in Zusammenhang mit den Ergebnissen anderer Autoren der letzten Zeit gesehen werden, die erhöhte Serumspiegel von IgM (34,60), Haptoglobin (74,75) und Orosomucoid) (AGP) (30,73) bei Frühgeborenen, Neugeborenen und Säuglingen mit schweren bakteriellen Infektionen oder Sepsis beobachtet haben.
Da diese Serumproteine neuraminsäurehaltig sind, ist es denkbar, daß der Anstieg der N-Acetylneuraminsäure im Serum auf eine Erhöhung dieser Proteine zurückzuführen ist.
Ebenso kann bei septischen Infektionen der freie Teil der N-Acetylneuraminsäure erhöht sein.

So ist die von Neuraminidase abgespaltene N-Acetylneuraminsäure in ihrer freien Form in erhöhten Konzentrationen im Liquor bei Patienten mit Meningitiden nachgewiesen worden (2,67,102),

Bakterielle Neuraminidasen setzen die N-Acetylneuraminsäure in größeren Mengen (8o bis über 95 %) auch aus ihren Bindungen z.B. an Erythrozytenoberflächen frei (5,1o5) und tragen somit zu der Erhöhung der gesamten Neuraminsäure im Serum bei.

Die Neonatalsepsis stellt heute noch ein Problem für den Pädiater dar; denn die Diagnose ist schwierig und die Früherkennung entscheidend für das Überleben der erkrankten Neugeborenen.
Die Diagnosestellung beruht auf dem Erregernachweis im Blut (erste Hinweise sind unter Umständen schon nach 4 - 6 Stunden erhältlich; die endgültige Feststellung des Erregers dauert allerdings meistens 24 - 36 Stunden), der klinischen Symptomatik und unterschiedlicher Labordaten, die in wechselnden Kombinationen zur Diagnose herangezogen werden (72,74, 75,84,9o).

6. Zusammenfassung

Die bei 64 untergewichtigen Neugeborenen und Säuglingen ermittelten N-Acetylneuraminsäurespiegel im Serum zeigten anhand des errechneten Korrelationskoeffizienten keine Abhängigkeit der N-Acetylneuraminsäure vom Alter der Säuglinge auf.

Eine Korrelation der N-Acetylneuraminsäurekonzentration zu Geburtsgewicht und aktuellem Gewicht der Kinder konnte nicht nachgewiesen werden.

Bei 59 Neugeborenen und Säuglingen mit bekannter klinischer Reife fand sich keine Korrelation zwischen N-Acetylneuraminsäurespiegel und Reifegrad.

Die Bestimmung der mittleren Neuraminsäurekonzentration im Serum bei pränatal dystrophen und pränatal nicht dystrophen Kindern und ihre Verteilung in 3 Gruppen je nach Reifegrad ließ anhand der N-Acetylneuraminsäurespiegel keine Unterscheidung zwischen den 3 Gruppen zu.

Eine Korrelation zwischen N-Acetylneuraminsäurewerten, Lebensalter und Gewicht ließ sich in keiner der 3 Gruppen aufzeigen.

Es wurde bei 7 Neugeborenen und jungen Säuglingen mit septischen Infektionen der N-Acetylneuraminsäurespiegel im Serum bestimmt und mit der Serum-N-Acetyl-

neuraminsäurekonzentration von 36 klinisch gesunden Kindern verglichen, die den erkrankten Kindern in Alter, Geburtsgewicht und aktuellem Gewicht entsprachen. Bei 5 von 7 Neugeborenen und Säuglingen mit Sepsis lag der N-Acetylneuraminsäurespiegel zwischen 23 % und 46 % über der mittleren N-Acetylneuraminsäurekonzentration der entsprechenden klinisch gesunden Vergleichskinder.
So kann die N-Acetylneuraminsäurekonzentration im Serum als weiterer Parameter im Gesamtaspekt der Sepsis bei Neugeborenen und Säuglingen gesehen werden.

7. Literaturverzeichnis

1. ADAM, D., M. GROSS

Clinical bacteriology of premature and full-term infants dying postoperatively

Prog. Pediatr. Surg. 13: 31 - 38 (1979)

2. ALAM, T., R. CHERIAN, P.T. RAMAN, A.S. BALASUBRAMANIAN

Free silalic acid levels in the cerebrospinal fluid of patients with meningitis

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 39: 1201 - 1203 (1976)

3. ALOJIPAN, L., B. ANDREWS

Neonatal Sepsis

Clin. Pediatr. 14: 181 - 185 (1975)

4. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Nomenclature for duration of gestation, birth weight and intra-uterine growth

Pediatrics 39: 935 - 939 (1967)

5. AMINOFF, D., W.F. VORDER BRUEGGE W.C. BELL, K. SARPOLIS, R. WILLIAMS

Role of sialic acid in survival of erythrocytes in the circulation: Interaction of neuraminidase-treated and untreated erythrocytes with spleen and liver at the cellular level

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 74: 1521 - 1524 (1977)

6. ANDERSEN, P., S. ANDERSEN, F. BROSSTAD

Reduced antiheparin effect of desialyzed α_1-acid glycoprotein

Throm. Res. 17: 865 - 871 (1980)

7. ANDERSON, S.G.

Mucins and mucoids in relation to influenza virus acton

Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. 26: 347 - 354 (1948)

8. ANDERSSON, L.C., C.G. GAHMBERG, A.K. KIMURA, H. WIGZELL

Activated human T-lymphocytes display new surface glycoproteins

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 75: 3455 - 3458 (1978)

9. AXELSSON, B., A. KIMURA, S. HAMMARSTRÖM, H. WIGZELL, K. NILLSON, H. MELLSTEDT

Helix pomatia A hemmagglutinin: Selectivity of binding to lymphocyte surface glycoproteins on T cells and certain B cells

Eur. J. Immunol 8: 757 - 764 (1978)

10. BALDUINI, C.L., G. RICEVUTI, M.C. SOSSO, E. ASCARI, A. BROVELLI, C. BALDUINI

In vivo behaviour of neuraminidase-treated rabbit erythrocytes and reticulocytes

Acta Haematol. 57: 178 - 187 (1977)

11. BIOMATHEMATIK FÜR MEDIZINER

Zusammengestellt von den Lehrern in Biomathematik an den Wissenschaftlichen Hochschulen in Nordrhein-Westfalen (1974)

12. BLIX, F.G., A. GOTTSCHALK, E. KLENK

Proposed nomenclature in the field of neuraminic and sialic acids

Nature 179: 1088 (1957)

13. BLUMBERG, B.S., L. WARREN

The effect of sialidase on transferrins and other serum proteins

Biochim. Biophys. Acta 50: 90 - 101 (1961)

14. BÖHM, P., L. BAUMEISTER

Isolierung der Neuraminsäure als Spaltprodukt des Serumeiweisses

Klin. Wochenschr. 32: 611 - 612 (1954)

15. BÖHM, P., St. DAUBER, L. BAUMEISTER

Originalien. Über Neuraminsäure, ihr Vorkommen und ihre Bestimmung im Serum

Klin. Wochenschr. 32: 289 - 292 (1954)

16. BÖHM, P., L. BAUMEISTER

Über das Vorkommen neuraminsäurehaltiger Glykoproteide in Körperflüssigkeiten

Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. 305: 42 - 50 (1956)

17. BÖHM, P.

Die Neuraminsäure, I. Mitteilung

Dtsch. Z. Verdau. Stoffwechselkr. 19: 65 - 87 (1959)

18. BÖHM, P.

Die Neuraminsäure, II. Mitteilung

Dtsch. Z. Verdau. Stoffwechselkr. 19: 129 - 141 (1959)

19. BÖHM, P.

Die Neuraminsäure, III. Mitteilung

Dtsch. Z. Verdau. Stoffwechselkr. 19: 177 - 2o3 (1959)

2o. BUNTING, R.W., E.I. PEERSCHKE, M.B. ZUCKER

Human platelet sialic acid content and tritium incorporation after ADP-induced shape change and aggregation

Blood 52: 643 - 653 (1978)

21. BURNET, F.M., J.D. STONE

The receptor-destroying enzyme of V. cholerae

Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. 25: 227 - 233 (1947)

22. CHOI, S.I., J.V. SIMONE, L.J. JOURNEY

neuraminidase-induced thrombocytopenia in rats

Br. J. Haematol. 22: 93 - 1o1 (1972)

23. CORRIGAN, J.J.

Thrombocytopenia: A laboratory sign of septicemia in infants and children

J. Pediatr. 85: 219 - 221 (1974)

24. FARR, V., D.F. KERRIDGE, R.G. MITSCHELL

Dev. Med. Child. Neurol. 8: 657 (1966)

in: BERNUTH, H.v., G.-A. v. HARNACK

Die Reifebestimmung beim Neugeborenen

Der Gynäkologe 4: 121 - 129 (1971)

25. FARR, V., R.G. MITCHELL, G.A. NELIGAN, J.M. PARKIN

Dev. Med. Cild. Neurol. 8: 5o7 (1966)

in: BERNUTH, H.v., G.-A. v. HARNACK

Die Reifebestimmung beim Neugeborenen

Der Gynäkologe 4: 121 - 129 (1971)

26. FISCHER, K., A. POSCHMANN, H. OSTER

Originalien. Hämolyse bei schwerer Pneumonie infolge Neuraminidasewirkung

Monatsschr. Kinderheilkd. 119: 2 - 8 (1971)

27. FISCHER, K., A. POSCHMANN

Neuraminidase-induzierte hämolytische Anämie

Dtsch. Med. Wochenschr. 1o1: 1731 - 1733 (1976)

28. FRISCHAUF, H.G.

Untersuchung über das gleichzeitige Verhalten von freier und gebundener Neuraminsäure im Speichel von Neugeborenen und Säuglingen unter dem Einfluß von Mahlzeiten

Inaugural-Dissertation, Köln (1968)

29. GOTOFF, S.P., R.E. BEHRMANN

Neonatal septicemia

J. Pediatr. 76: 142 - 153 (197o)

3o. GOTOH, H., N. ISHIKAWA, T. SHIOIRI, Y. HATTORI, H. NOMURA, J. OGAWA

Diagnostic significance of serum orosomucoid level in bacterial infections during neonatal period

Acta Paediat. Scand. 62: 629 - 632 (1973)

31. GOTTSCHALK, A.

Neuraminidase: the specific enzyme of influenza virus and Vibrio cholerae

Biochim. Biophys. Acta. 23: 645 - 646 (1957)

32. GREENBERG, J., M.A. PACKHAM, J.P. CAZENAVE, H.J. REIMERS, J.F. MUSTARD

Effects on platelet function of removal of platelet sialic acid by neuraminidase

Lab. Invest. 32: 476 - 484 (1975)

33. GRØTTUM, K.A., M. JEREMIC

Neuraminidase injections in rabbits

Thromb. Diath. Haemorrh. 29: 461 - 469 (1973)

34. HAIDER, S.A.

Serum IgM in diagnosis of infection in the newborn

Arch. Dis. Child. 47: 382 - 393 (1972)

35. HALBHUBER, K.J., U. HELMKE, G. GEYER

Zur Elimination digerierter Erythrozyten der Ratte

Folia Haematol. 97: 196 - 2o3 (1972)

36. HARNACK, G.A. v.

Kinderheilkunde

3. Auflage, Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag (1974)

37. HAVERKAMP, J., R. SCHAUER, M. WEMBER

Neuraminic acid derivatives newly discovered in humans: N-acetyl-9-O-L-lactoylneuraminic acid, N,9-O-diacetylneuraminic acid and N-acetyl-2,3-dehydro-2-deoxyneuraminic acid

Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. 357: 1699 - 1705 (1976)

38. HIRST, G.K.

The agglutination of red cells by allantoic fluid of chick embryos infected with influenza virus

Science 94: 22 - 23 (1941)

39. HIRST, G.K.

The quantitative determination of influenza virus and antibodies by means of red cell agglutination

J. Exp. Med. 75: 49 - 64 (1942)

40. HIRST, G.K.

Adsorption of influenza hemagglutinins and virus by red blood cells

J. Exp. Med. 76: 195 - 209 (1942)

41. JAKOBY, R.K., L. WARREN

Identification and quantitation of N-acetylneuraminic acid in human cerebrospinal fluid

Neurology 11: 232 - 238 (1961)

42. JANCIK, J., R. SCHAUER

Sialic acid - a determinant of the life-time of rabbit erythrocytes

Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 355: 395 - 400 (1974)

43. JANCIK, J., R. SCHAUER, H.-J. STREICHER

Influence of membrane-bound N-acetylneuraminic acid on the survival of erythrocytes in man

Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem 356: 1329 - 1331 (1975)

44. KAEFER, B.

Untersuchungen über das Vorkommen der Neuraminsäure im Serum Neugeborener unter dem Einfluß der Geburt

Inaugural-Dissertation, Köln (1971)

45. KÄFER, B., E. SCHMIDT

Das Verhalten des Neuraminsäurespiegels im Serum Neugeborener unter dem Einfluß der Geburt

Z. Kinderheilkd. 92: 98 - 104 (1965)

46. KAHANE, I.

Distribution of sialic acids in the red blood cell membrane in B thalassaemia

Nature 271: 674 - 675 (1978)

47. KAHANE, I., E. BEN-CHETRIT, A. SHIFTER, E.A. RACHMILEWITZ

The erythrocyte membranes in B-thalassemia Lower sialic acid levels in glycophorin

Biochim. Biophys. Acta 596: 10 - 17 (1980)

48. KARLSON, P.

Kurzes Lehrbuch der Biochemie

8. Auflage, Stuttgart, Thieme (1972)

49. KEUTH, U.

Zur Neugeborenensepsis

Z. Kinderheilkd. 101: 278 - 294 (1967)

50. KLENK, E.

Neuraminsäure, das Spaltprodukt eines neuen Gehirnlipoids

Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. 268: 50 - 58 (1941)

51. KLENK, E., K. LAUENSTEIN

Zur Kenntnis der Kohlenhydratgruppen des Submaxillarismucins und Harnmucoproteids. Die Isolierung von Neuraminsäure als Spaltprodukt

Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. 291: 147 - 152 (1952)

52. KLENK, E., H. WOLTER

Über die zuckerhaltigen Lipoide des Erythrocytenstromas vom Pferde

Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 291: 259 - 265 (1952)

53. KLENK, E., K. LAUENSTEIN

Über die Glykolipoide und Sphingomyeline des Stromas der Pferdeerythrocyten

Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. 295: 164 - 173 (1953)

54. KLENK, E., H. FAILLARD

Zur Kenntnis der Kohlenhydratgruppen der Mucoproteide

Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. 298: 230 - 238 (1954)

55. KLENK, E., H. FAILLARD, H. LEMPFRID

Über die enzymatische Wirkung von Influenzavirus

Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. 301: 235 - 246 (1955)

56. KLENK, E., W. STOFFEL

Über neuraminsäurehaltige Glykoproteide des Blutserums

Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. 3o2: 286 - 288 (1955)

57. KLENK, E., H. FAILLARD

Isolierung von N-Acetyl-neuraminsäure aus Fetuin

Dtsch. Z. Verdau. Stoffwechselkr. 17: 51 - 55 (1957)

58. KÖTTGEN, E., CH. BAUER, W. REUTTER, W. GEROK

Neue Ergebnisse zur biologischen und medizinischen Bedeutung von Glycoproteinen

Klin. Wochenschr. 57: 151 - 159 (1979)

59. KÖTTGEN, E., CH. BAUER, W. REUTTER, W. GEROK

Neue Ergebnisse zur biologischen und medizinischen Bedeutung von Glycoproteinen

Klin . Wochenschr. 57: 199 - 214 (1979)

6o. KORONES, S.B., J.A. ROANE, M.R. GILKESON, W. LAFFERTY, J.L. SEVER

Neonatal IgM response to acute infection

J. Pediatr. 75: 1261 - 127o (1969)

61. LIPTON,A., H.A. HARVEY, S. DELONG, J. ALLEGRA, D. WHITE, M. ALLEGRA, E.A. DAVIDSON

Glycoproteins and human cancer. 1. Circulating levels in cancer serum

Cancer, 43: 1766 - 71 (1979)

62. LÖHR, H., W. PULLIG

Über den Neuraminsäuregehalt in kindlichen Blutseren

Klin. Wochenschr. 37: 633 - 635 (1959)

63. MARTINEZ, J., J. PALASCAK, C. PETERS

Functional and metabolic properties of human asialofibrinogen

J. Lab. Clin. Med. 89: 367 - 377 (1977)

64. MARTINEZ, J., J.E. PALASCAK, D. KWASNIAK

Abnormal sialic acid content of the dysfibrinogenemia associated with liver disease

J. Clin. Invest. 61: 535 - 538 (1978)

65. MITTERSTIELER, G., H. WALTL, R. KURZ

Verbrauchskoagulopathie und isolierte Thrombozytopenie bei Sepsis im Kindesalter

Dtsch. Med. Wochenschr. 100: 342 - 355 (1975)

66. MORELL, A.G., G. GREGORIADIS, I.H. SCHEINBERG, J. HICKMAN, G. ASHWELL

The role of sialic acid in determining the survial of Glycoproteins in the circulation

J. Biol. Chem. 246: 1461 - 1467 (1971)

67. MÜLLER, H.E.

Die Neuraminidase als pathogenetischer Faktor bei Pneumokokken-Infektionen

Dtsch. Med. Wochenschr. 94: 2149 - 2154 (1969)

68. MÜLLER, H.E.

Immunelektrophoretische Untersuchungen zur Einwirkung bakterieller Enzyme auf menschliche Plasmaproteine

Zentralbl. Bakteriol. (Orig. A) 217: 254 - 274 (1971)

69. MÜLLER, H.E.

Neuraminidase: Ein Enzym begleitet Infektionserreger

Die gelben Hefte XVI: 174 - 177 (1976)

7o. MÜLLER, H.E.

Neuraminidase als Pathogenitätsfaktor bei mikrobiellen Infektionen

Zentralbl. Bakteriol. (Orig. A) 235: 1o6 - 11o (1976)

71. NEAME, P.B., J.G. KELTON, I.R. WALKER, I.O. STEWART, H.L. NOSSEL, J. HIRSH

Thrombocytopenia in Septicemia: The role of disseminated intravascular coagulation

Blood 56: 88 - 92 (198o)

72. PHILIP, A.G.S., J. HEWITT

Can neonatal sepsis be diagnosed early?

Pediatr. Res. 12: 497 (1978)

73. PHILIP, A.G.S.

The protective effect of acute phase reactants in neonatal sepsis

Acta Paediatr Scand 68: 481 - 483 (1979)

74. PHILIP, A.G.S., J.R. HEWITT

Early diagnosis of neonatal sepsis

Pediatrics 65: 1036 - 1041 (1980)

75. PILARS DE PILAR, C.E., P. RASCHKE, N. LISCHKA, K. KREJCI

Akute Phase - Proteine bei Früh- und Neugeborenen

Klin. Paediatr. 192: 45 - 50 (1980)

76. PÖPPLER, W., H.E. MÜLLER

The influence of neuraminidase on the viscosity of human blood

Behring Inst. Mitt., No. 55: 147 - 150 (1974)

77. POHLANDT, F., U. TÖLLNER

Risikofaktoren, Symptome und hämatologische Befunde bei 17 Neugeborenen mit Sepsis durch gramnegative Keime

in: INA, Bd 3, Pädiatrische Intensivmedizin P. Emmrich, Stuttgart, Thieme 1977

78. POSCHMANN, A., K. FISCHER

Neuraminidase action in vivo: Immunofluorescent detection of cryptantigens

Behring Inst. Mitt., Nov. 55: 129 - 139 (1974)

79. POSCHMANN, A., K. FISCHER, A. GRUNDMANN, A. VONGJIRAD

Neuraminidase-induzierte Hämolyse

Monatsschr. Kinderheilkd. 124: 15 - 24 (1976)

80. PSCHYREMBEL, W.

Klinisches Wörterbuch 251. Aufl.

Berlin, New York, de Gruyter (1972)

81. PULLIG, W.

Über den Neuraminsäuregehalt im kindlichen Blutserum

Inaugural-Dissertation, Göttingen (1958)

82. RIEDLER, G.F., P.W. STRAUB, P.G. FRICK

Thrombocytopenia in septicemia

Helv. Med. Acta 36: 23 - 38 (1971)

83. ROBERTZ, G.-D.

Neuraminsäure im Serum und Speichel, ihre Beeinflussung durch die Ernährung bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern

Inaugural-Dissertation, Köln (1969)

84. ROWE, M.I., D.M. BUCKNER, S. NEWMARK

The early diagnosis of gram negative septicemia in the pediatric surgical patient

Ann. Surg. 182: 28o - 286 (1975)

85. SAITO, M., T. OSAWA

The major sialoglycoprotein of human T-lymphocytes

Carbohydr. Res. 78: 341 - 348 (198o)

86. SARNECKA-KELLER, M., A. GUZDEK, T. CIBA

Low ratio of sialic acid to proteins in the seromucoid of diabetic patients

Acta Med Pol. 17: 3o5 - 1o (1976)

87. SILVER, H.K., D.M. RANGEL, D.L.MORTON

Serum sialic acid elevations in malignant melanoma patients

Cancer 41: 1497 - 9 (1978)

88. SIMMERT, H.

Der Einfluß von Sauerstoffmangel im Unterdruckversuch auf den Serumneuraminsäuregehalt beim Menschen und bei der Ratte

Inaugural-Dissertation, Köln (1964)

89. SODETZ, J.M., S.V. PIZZO, P.A. MCKEE

Relationship of sialic acid to function and in vivo survial of human factor VIII/von Willebrand factor protein

J. Biol. Chem. 252: 5538 - 5546 (1977)

9o. SVANBOM, M.,

A prospective study on septicemia

Scan.J.Infect. Dis. 12: 189 - 2o6 (198o)

91. SVASTI, J., B.H. BOWMAN

Human group-specific component

J. Biol. Chem. 253: 4188 - 4194 (1978)

92. SCHMIDT, E.

Grippevirushemmstoffe in Frauenmilch und Kuhmilch, I. Mitteilung

Z. Kinderheilkd. 84: 339 - 348 (196o)

93. SCHMIDT, E.

Vergleichende Untersuchungen über den Neuraminsäuregehalt im Serum und Stuhl bei frauenmilch- und kuhmilchernährten Neugeborenen und Säuglingen

Z. Kinderheilkd. 88: 122 - 129 (1963)

94. SCHMIDT, E., H.G. FRISCHAUF, G.-D. ROBERTZ

Über das besondere Verhalten der Neuraminsäurewerte im Speichel von Neugeborenen und jungen Säuglingen

Z. Kinderheilkd. 1o5: 45 - 54 (1969)

95. SCHULTZE, H.E., G. SCHWICK

Immunchemischer Nachweis von Proteinveränderungen unter besonderer Berücksichtigung fermentativer Einwirkungen auf Glyko- u. Lipoproteine. Immunoelektrophoretische Studien

Behringwerk-Mitteilungen 33: 11 - 38 (1957)

96. SCHULTZE, H.E.

Über Glykoproteine

Dtsch. Med. Wochenschr. 83: 1742 - 1752 (1958)

97. STICKL, H., H. AUFMKOLK

Neuraminsäurehaltige Körpersubstanzen in ihrer Wirkung auf das Bakterienwachstum

Klin. Wochenschr. 39: 111 - 112 (1961)

98. STICKL, H., H. AUFMKOLK

Neuraminsäurehaltige Körpersubstanzen in ihrer Wirkung auf das Bakterienwachstum

Z. Kinderheilkd. 85: 583 - 598 (1961)

99. STICKL, H.

Übersichten. Die Panagglutination

Dtsch. Med. Wochenschr. 87: 2o6 - 21o (1962)

1oo. STORM, W.

Intensivpflege und Neugeborenensepsis

Pädiat. prax. 19: 179 - 198 (1977/78)

1o1. TISHKOV, I., C. TCHOUKANOV, I. GRUEV

Diagnostic value of ceruloplasmin, Haptoglobin and sialic acid in chronic pyelonephritis

Int. urol. Nephrol. 8: 155 - 9 (1976)

1o2. O'TOOLE, R., L. GOODE, C. HOWE

Neuraminidase activity in bacterial meningitis

J. Clin. Invest. 5o: 979 - 985 (1971)

1o3. WAUTIER, J.L., H. SOUCHON, D. DUPUIS, J.P. CAEN, A.T. NURDEN

A platelet defect in a patient with eosinophilic leukaemia: Absent ristocetin-induced platelet aggregation associated with a reduced platelet sialic acid content

Scand. J. Haematol 22: 267 - 276 (1979)

1o4. YU, S.D., J.C. GAN

Effects of progressive desialylation on the survival of human plasma α_1-anti-trypsin in rat circulation

Int. J. Biochem. 9: 1o7 - 15 (1978)

1o5. ZASLAVSKY, B.YU., L.M. MIHEEVA, S.V. ROGOZHIN, L.V. BORSOVA, G.I. KOSINEZ

Various topochemical arrangements of sialic acids on human erythrocytes as detected by partition in aqueous two-polymer phase systems

Biochim. Biophys. Acta 597: 53 - 63 (198o)

1o6. ZIPURSKY, A., J. PALKO, R. MILNER, G.I. AKENZUA

The hematology of bacterial infections in premature infants

Pediatrics: 57: 839 - 853 (1976)

Herrn Professor E. Schmidt danke ich sehr für die Überlassung des Themas dieser Arbeit. Ich möchte Herrn Professor Schmidt hiermit meinen herzlichen Dank dafür aussprechen, daß er mir durch sein großes Verständnis und seine stets freundliche Unterstützung bei der Durchführung der theoretischen Bearbeitung des Themas wertvolle Hilfe geleistet hat. Mein Dank gilt auch allen Mitarbeitern der Station und den Damen des Labors der Kinderklinik für ihre mir jederzeit gewährte Hilfe.

Lebenslauf

Am 2. November 1952 wurde ich als Tochter des Baukaufmanns Walter Jablonka und seiner Ehefrau Ursula, geb. Gode, in Oberhausen geboren.
Nach vierjährigem Besuch der Volksschule in Essen von 1959 - 1963 wechselte ich auf die Elsa-Brändström-Schule. Von 1968 bis 1971 besuchte ich die Alfred-Krupp-Schule, wo ich 1971 die Reifeprüfung ablegte.
Zum Wintersemester 1971 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf und legte dort am 1o. Oktober 1972 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 1. April 1974 die ärztliche Vorprüfung ab.
Den I. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung bestand ich am 25. März 1975, den II. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung am 31. März 1977, den III. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung am 28. April 1978.
Die Approbation erhielt ich am 24. Mai 1978.
Von da an arbeitete ich ausschließlich an meiner Dissertation.
Vom 1. Januar 198o war ich als Assistenz-Ärztin in der gynäkologischen Abteilung des Knappschafts-Krankenhauses tätig.
Ab November 1982 wechselte ich als wissenschaftliche Assistentin in die neurologische Abteilung der Universitätsklinik Essen.